

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. F. Hildebrandt

**Vergleichende pharmakologische und toxikologische
Prüfung von Scillirosid-, Alpha-Naphthylthioharnstoff-
und Cumarin-Präparaten**

(Experimenteller Beitrag zur Rattenvertilgung)

Auszug aus der
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktor-Grades
bei der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität
zu Gießen

eingereicht von
Werner Wilk
Tierarzt aus Ochtrup

Gießen 1957

Urschrift befindet sich bei der Hochschulbibliothek in Gießen

Mit Genehmigung der Veterinär-Medizinischen Fakultät
in Gießen

Dekan: Prof. Dr. R. Wetzel

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Hildebrandt

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Februar 1957

Diese Arbeit wurde veröffentlicht in: Zeitschrift für angewandte Zoologie,
44. Jahrgang, 4. Heft 1957. Verlag: Duncker & Humblot, Berlin.

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	419
II. Literaturübersicht über die Entwicklung moderner Rodenticide	420
1. Scillirosid (<i>Scilla maritima</i>)	420
2. ANTU	420
3. Cumarin-Derivate	421
III. Eigene Untersuchungen	421
1. Substanzen	421
2. Methode	422
3. Ergebnisse	423
a) Akute Toxizität von	
α) Scillirosid bzw. Versuchspräparat Sc 14/53 (Asta)	423
β) ANTU	428
γ) Actosin	431
b) Toxizität bei fraktionierter Behandlung	436
α) Sc 14/53 (Asta)	436
β) ANTU	437
γ) Actosin	437
c) Kombinationsversuche	439
α) Kombination von Sc 14/53 (Asta) und ANTU	439
β) Kombination von Sc 14/53 (Asta) und Actosin	440
IV. Zur Frage der Spezifität der Rattentoxizität	440
V. Zusammenfassung	442
VI. Literaturverzeichnis	444
Nachwort	447
Lebenslauf	448

Vergleichende pharmakologische und toxikologische Prüfung von Scillirosid-, Alpha-Naphthylthioharnstoff- und Cumarin-Präparaten

(Experimenteller Beitrag zur Rattenvertilgung)¹

Von Werner Wilk

(Mit 4 Abbildungen)

I. Einleitung

Die größte Bedeutung für die Rattenbekämpfung haben die Fraßgifte. Die Allgemeintoxizität der früher hierzu verwendeten Substanzen ist mit einer Ausnahme so groß, daß sie nur historisches Interesse verdienen. Dagegen sind in den letzten Jahren neben den altbewährten Meerzwiebel-Präparaten, die auf der Wirkung des Glykosids Scillirosid beruhen, zwei Gruppen von Rodenticiden in den Vordergrund getreten, der Alpha-Naphthylthioharnstoff (ANTU) einerseits und die Cumarin-Derivate andererseits. Mit den drei letztgenannten Wirkstoffen befaßt sich die vorliegende Arbeit. Sie hatte zum Ziel, diese drei Wirkstoffe unter vergleichbaren Bedingungen pharmakologisch und toxikologisch zu prüfen und so eine Beurteilung über die Vor- und Nachteile in der Praxis zu ermöglichen. Da auf Grund der Literaturangaben den genannten Wirkstoffen ein verschiedener Wirkmechanismus zukommt, interessierte darüber hinaus die Frage, ob im Sinne der Regel von Bürgi durch Kombination verschiedener Wirkstoffe ein praktischer Nutzen erreichbar ist. Für die Beantwortung dieser Frage ist die Kenntnis der wichtigsten quantitativen pharmakologischen und toxikologischen Charakteristika — für jede der drei Substanzen unter einheitlichen Versuchsbedingungen ermittelt — unbedingte Voraussetzung. Diese quantitativen Arbeiten wurden durch parallel laufende Studien der Wirkungsqualität sowohl im makroskopischen als auch im mikroskopischen Bereich ergänzt, wobei die eigenen Ergebnisse jeweils den Literaturangaben gegenübergestellt wurden.

¹ Auszug aus Dissertation Gießen 1957.

Vor Schilderung der eigenen Versuchsergebnisse seien die wichtigsten Literaturangaben über die Entwicklung und Herkunft der genannten Substanzen zusammenfassend dargestellt.

II. Literaturübersicht über die Entwicklung moderner Rodenticide

1. Scillirosid (*Scilla maritima*)

Einer kurzen geschichtlichen Betrachtung von Bogs ist zu entnehmen, daß die Meerzwiebel (*Scilla maritima* L.) — auch Ratten- und Mäusezwiebel genannt — schon vor Jahrhunderten Eingang in die Gruppe der Rodenticide gefunden hat. Von ihren zwei Varianten, der roten und weißen, hat nur die rote Zwiebel als Rattengift Bedeutung. Während in der weißen Art nur herzwirksame Glykoside (z. B. Scillaren A und B) festgestellt wurden, findet sich in der roten Zwiebel neben diesen vor allem das Scillirosid, welches neben seiner Herzwirksamkeit eine hohe spezifische Toxizität für Ratten besitzt. Es ergibt sich daraus, daß für die Rattenbekämpfung nur der Wirkstoff der roten Meerzwiebel brauchbar ist. Chemisch stellt das Scillirosid ein Glykosid dar, welches in seiner Struktur-Formel eine große Ähnlichkeit mit dem Scillaren A erkennen läßt. Beiden Substanzen ist ein doppelt ungesättigter sechsgliedriger Lakton-Ring und eine übereinstimmende Stellung des Zuckerrestes eigen, doch besitzt das Scillirosid noch zusätzlich eine Acetylgruppe am Lakton-Ring.

In der Praxis finden die Meerzwiebel-Präparate auf Scillirosid-Basis vorwiegend Verwendung in Verbindung mit geeigneten Ködern.

2. ANTU

Die Anwendung von ANTU als Rodenticid geht auf Richter und Clisby zurück. Diese Autoren stellten bei geschmacksphysiologischen Studien fest, daß ANTU trotz hoher Toxizität von ihren Versuchsratten gern und willig gefressen wurde (vgl. Münchberg).

Nach Mehl soll diese Substanz zunächst im Darm fermentativ abgebaut werden und nach Resorption als Kapillargift wirken. In diesem Sinne zeigte sich als charakteristisches Zeichen für das Vorliegen einer ANTU-Vergiftung regelmäßig ein mehr oder weniger stark ausgeprägter Pleuraerguß. Gleichzeitig trat ein Lungenödem auf (Münchberg; Heinz).

Die von Dieke und Richter 1946 mitgeteilten Toxizitätswerte zeigen, daß es sich bei dieser Substanz um ein spezifisches Wanderrattengift handelt (DL_{50} für Wanderratten $6,9 \pm 0,5$ mg/kg, für Hausratten 250 mg/kg). In der Praxis wird das ANTU in Verbindung mit Ködern, in sogenannten Giftränken, als Rattenhaftpaste und vorwiegend als Streupulver verwendet (Steiniger, 2).

3. Cumarin-Derivate

In neuerer Zeit steht auf dem Gebiete der Rattenbekämpfung die Gruppe der Cumarine im Mittelpunkt des Interesses. Das Cumarin selbst, das Lakton einer Oxyzimtsäure, ist der kristallinische Riechstoff verschiedener Pflanzenarten (z. B. Geruchstoff im geschnittenen Heu).

Unter der Einwirkung von feuchter Hitze und gewissen Schimmelpilzarten entsteht im verdorbenen Kleeheu aus dieser Substanz ein Dicumarol. Es wurde 1941 von Stahmann, Huebner und Link synthetisiert (vgl. Halse).

Dieses Dicumarol (Dicumarin) war die Ursache für die in Amerika nach Verfütterung von verdorbenem Heu des Honigklee auftretende „Hemorrhagic Sweet Clover Disease“ der Rinder. Die Krankheit verlief unter dem Bilde von Blutungserscheinungen aller Art und einer stark verlängerten Blutungszeit (Kruif; Halse). Dieses in der Natur vorkommende Dicumarol erwies sich bereits als brauchbar für die Rattenbekämpfung. Doch gelang es durch Synthese weiterer Cumarine, die raticide Eigenschaft zu verstärken. Aus einer Reihe von Homologen besaß das von Miyoshi Ikawa (Schüler von Link) 1948 aufgebaute Derivat die für Nager am stärksten giftige Wirkkomponente (vgl. Münchberg). Es ist unter dem Namen „Warfarin“ (EWZ; in der älteren Literatur auch „Compound 42“, „Warf 42“ oder „Dethmor“ genannt) bekannt geworden. Neben diesem sind heute noch das „Cumachlor“ (G 23 133, der Wirkstoff des „Tomorin“; EWZ, Geigy, A.G., Basel), das „Fumarin“ (WZ; Spieß u. Sohn), das „Pivalyl“ (WZ; Matomco Inc.) und neuerdings das Diphacinon (Niagara Chemical Division, Food Machinery and Chemical Corporation) von Bedeutung.

Charakteristisch für diese Präparate ist neben der bewirkten Hemmung der Blutgerinnung die zusätzliche kapillarschädigende Wirkung (Becker, 3; Kruif; Steininger, 6). In der Praxis herrscht die Verwendung als Streupulver vor.

III. Eigene Untersuchungen

1. Substanzen

Zur pharmakologischen Prüfung von *Scilla maritima* stand uns der reine Wirkstoff, das Glykosid Scillirosid, aus äußeren Gründen nur in beschränkter Menge zur Verfügung. Die Mehrzahl unserer Untersuchungen wurde mit einem aus roter Meerzwiebel gewonnenen, gereinigten Trockenpulver durchgeführt (Versuchspräparat Sc 14/53 Asta der Asta-Werke, A.G., Brackwede²), das wirkstoffmäßig etwa 20 % Scillirosid enthält. Die weniger widerstandsfähigen Herzglykoside

wurden im Verlauf der Extraktion zerstört und sind somit im vorliegenden Extrakt nicht mehr nachweisbar.

Bei dem von uns geprüften ANTU (Wirkstoff des „ANT-Stolzenberg“; Hersteller Fa. Stolzenberg, Hamburg-Eidelstedt²) handelt es sich um eine grau-weiße, kristalline, geruchlose Substanz, welche leicht und mit stark rußender Flamme verbrennt. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte: C = 61,36 % (theor. 65,2 %) und H = 4,91 % (theor. 5,01 %). Die nach dem Vorschlag von Steiniger (vgl. Heinz) zum Gütenachweis von reinem ANTU durchgeführte Verschwelungsprobe ergab einen Rückstand von 0,5 %. Der Autor gibt an, daß Verunreinigungen von 0,1—0,5 % oder in seltenen Fällen von 2—3 % keine Rolle für die Giftwirkung spielen. Die vorliegende Substanz ist also ein voll wirksames technisches Produkt.

Als dritte Substanz untersuchten wir den Wirkstoff des Präparates „Actosin“ (EWZ; Hersteller Fa. Schering, A.G., Berlin-West²), der nach brieflicher Mitteilung der Herstellerfirma mit „Warfarin“ identisch ist.

2. Methode

Zur Prüfung wurden die obengenannten Substanzen an männliche Ratten (Albinos) als Suspension mit 1 % Traganth mit der Schlundsonde vor der Tagesfütterung appliziert. Dieser Zeitpunkt schien bei Berücksichtigung der Verhältnisse in der Praxis besonders geeignet, da sich die Wildratten vorwiegend nüchtern auf der Nahrungssuche vergiften. Sämtliche Suspensionen waren vor der Gabe frisch hergestellt und so zubereitet worden, daß die für 1 kg Tiergewicht benötigten Mengen in 10 ml enthalten waren.

Alle Versuchstiere entstammten der gleichen Zucht und hatten sich vor Versuchsbeginn acht Tage lang an konstante Diät und Raumtemperatur (22° C) gewöhnt. An Nahrung erhielten sie pro Tag: 10 g Gerstenkörner, 10 g Mischfutter (60 % Gerstenschrot, 20 % Weizenkleie, 20 % „Hamburger Rekordmast“), sowie Zichorienblätter im Sommer und Rübenschnitzel im Winter. Bei fraktionierter Applikation der Substanzen stand Wasser ad libitum zur Verfügung.

Nach Gabe der Gifte wurden die Tiere in ihrem Verhalten fortlaufend beobachtet, und zwar bei Scillirosid- und ANTU-Vergiftung über einen Zeitraum von 14 Tagen, bei Actosin-Vergiftung von 28 Tagen. Nach dieser Zeit waren Vergiftungserscheinungen nicht mehr nachweisbar.

Grundlage der quantitativen Beurteilung war das Studium der Beziehung zwischen der Dosis und der letalen Wirkung. Zu diesem Zweck wurden die einzelnen Substanzen in steigender Dosis an Stichproben von Ratten appliziert, wobei wir in verschiedenen Versuchen Alter und Gewicht variierten. Zur Ermittlung der letalen Wirkungsgeraden stellten wir jeweils den Prozentsatz der Tiere fest, die in Abhängigkeit von der Dosis innerhalb der Beobachtungszeit gestorben waren. Nach Eintragung dieser Ergebnisse in ein Wahrscheinlichkeitsnetz (Abszisse logarithmisch, Ordinate nach dem Gauß'schen Integral geteilt) ließ sich die DL₅₀, d. h. die Dosis, die mit einer

² Die Wirkstoffe wurden in dankenswerter Weise von den Herstellern zur Verfügung gestellt.

Wahrscheinlichkeit von 50 % zum Tode der Tiere führt (Prigge und Schäfer), ablesen. Die Fehlerberechnung erfolgte nach Miller und Tainter.

Nach Abschluß der Beobachtungszeit wurden die überlebenden Tiere getötet (Nackenschlag oder Leuchtgas) und ebenso wie die an der Vergiftung gestorbenen Ratten seziiert. In jedem Falle gelangten die wichtigsten Organe (i. d. R. Herz, Lunge, Milz, Leber, Niere, Magen, Pankreas, Dünn- und Dickdarm, Harnblase, Hoden und Nebenhoden) zur histologischen Untersuchung.

3. Ergebnisse

a) Akute Toxizität von

α) Scillirosid bzw. Versuchspräparat Sc 14/53 (Asta)

Wie aus Tab. 1 zu ersehen ist, besteht — bezogen auf den Gehalt an wirksamer Droge — eine gute Übereinstimmung der Toxizität zwischen dem Reinglykosid und dem Trockenpulver. Die Lage der Wirkungsgeraden (s. Abb. 1) wird — wie ein Vergleich der Tiergruppen A 2 und A 3 beweist — durch Alter und Körpergewicht der Ratten nicht beeinflußt; die DL_{50} -Werte stimmen in beiden Gruppen praktisch überein.

Tabelle 1:

Vers.-Gruppe	Substanz	Tierzahl	Tiergewicht in g; Durchschnittsgewicht in ()	$DL_{50} \pm \epsilon$ [mg/kg]	Absterbezeit in Stunden
A 1	Scillirosid	96	85—100 (96,3)	$1,1 \begin{smallmatrix} + 0,016 \\ - 0,014 \end{smallmatrix}$	—
A 2	Sc 14/53	30	100—124 (112,3)	$4,8 \begin{smallmatrix} + 0,33 \\ - 0,31 \end{smallmatrix}$	7—105
A 3	Sc 14/53	60	160—244 (199,4)	$5,0 \begin{smallmatrix} + 0,62 \\ - 0,55 \end{smallmatrix}$	1—94
B 1	ANTU	65	90—120 (110,4)	$56,0 \begin{smallmatrix} + 4,3 \\ - 4,0 \end{smallmatrix}$	24—48
B 2	ANTU	56	150—230 (189,9)	$14,5 \begin{smallmatrix} + 0,9 \\ - 0,8 \end{smallmatrix}$	24—48
C 1	Actosin	76	98—136 (113,8)	$20,0 \begin{smallmatrix} + 3,9 \\ - 3,3 \end{smallmatrix}$	96—168
C 2	Actosin	53	166—240 (188,0)	$14,5 \begin{smallmatrix} + 4,5 \\ - 3,4 \end{smallmatrix}$	72—192

In Tabelle 2 seien vergleichsweise die Toxizitätswerte zusammengestellt, die in der Literatur für Scillirosid bei Verwendung von männlichen Ratten ermittelt wurden. Nur diese interessierten im Zusammenhang mit den eigenen Untersuchungen, nicht dagegen die zahlreichen Ergebnisse, die mit den verschiedenen „Meerzwiebel-

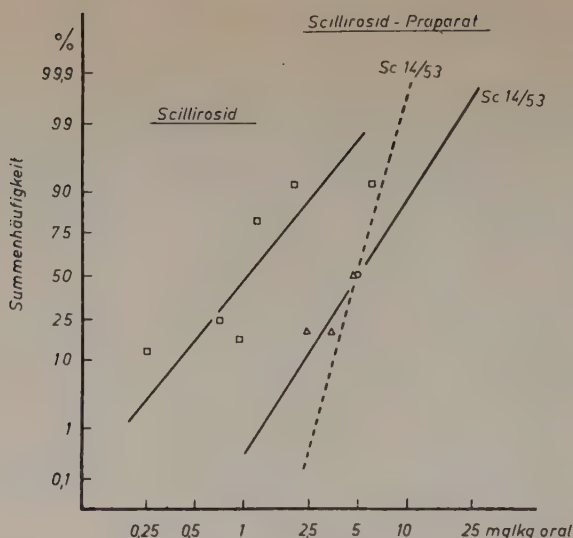


Abb. 1. Dosiswirkungsbeziehung der jeweils mit einer einmaligen Gabe von Scillirosid[®] bzw. Sc 14/53 (Asta) erzielten letalen Wirkung (s. Tab. 1; $\square$ und $\circ$ leichte, $\triangle$ schwere Tiere). — Die eingezeichneten Geraden sind zeichnerisch ermittelt.

Präparaten“ erhalten wurden, da deren Wirkstoffgehalt zumeist nicht bekannt ist und in Abhängigkeit von der Erntezeit, der Provenienz, des Aufbereitungsverfahrens und der Lagerung in weiten Grenzen schwankt.

Tabelle 2:

Autor	DL ₅₀ für Scillirosid [mg/kg]	Tiergewicht in g
Dybing, Dybing und Stormorken	1,8	50—75
Dybing, O.	2,6	100—150
Dybing, Dybing und Stormorken	2,4	200—300
Stoll und Renz (2)	0,7	—
Rothlin und Schalch	2,0	—
Rothlin (vergl. Stoll und Renz, 2)	0,7	—

Unsere eigenen Toxizitätswerte ordnen sich in diese Übersicht gut ein. Sie wurden mit voller Absicht an männlichen Tieren gewonnen, da diese, wie zahlreiche Literaturangaben bestätigen, eine größere Resistenz gegenüber Scillirosid aufweisen (Winton; Crabtree, Ward und Welch, vgl. Stoll und Renz, 2; Ward, Spencer, Crabtree und Garlough, vgl. Stoll und Renz, 2; Dieke und Richter; Bogs; Rothlin, vgl. Stoll und Renz, 1; Borgmann). Die weiblichen

Ratten sollen hiernach im allgemeinen zweimal, ja teilweise bis drei- und fünfmal empfindlicher sein als männliche. Mit Recht wird somit von Lienert darauf hingewiesen, daß die Standardisierung von Meerzwiebel-Präparaten an männlichen Ratten durchgeführt werden muß. Nur Steiniger (2) glaubt einen Geschlechtsunterschied verneinen zu können.

Neben dem hier erwähnten Einfluß des Geschlechtes können noch andere Faktoren für das Ergebnis der Toxizitätsbestimmung von Bedeutung sein. So spielen nach Lienert Rattenart und Rattenalter und nach O'Connor, Buck und Fellers (vgl. Stoll und Renz, 2) sowie Dybing, Dybing und Stormorken das Körpergewicht eine Rolle. Schwere Ratten erwiesen sich als erheblich widerstandsfähiger als leichte. Dieser Resistenzunterschied verliert sich offensichtlich bei geringen Unterschieden der Gewichtsklassen, wie der Vergleich der Gruppen A2 und A3 in meinen Untersuchungen zeigt. Wilde Ratten sollen nach Munch, Silver und Horn (1929) und Bahr (1941) (vgl. Dybing, Dybing und Stormorken) empfindlicher sein als die von uns verwendeten Albinoratten.

In den eigenen Versuchen war die Absterbezeit dosisabhängig. Sie lag in einem Dosisbereich von 25—300 mg/kg unterhalb von 10 Stunden, in einem niederen Dosisbereich im allgemeinen zwischen 10 und 20 Stunden.

Die entsprechenden Literaturangaben beziehen sich fast ausschließlich auf „Meerzwiebel-Präparate“. Für das Scillirosid geben Rothlin und Schalch nach Gabe der DL_{100} eine Absterbezeit von 8 bis 12 Stunden an (Glaxoratte ♀). Es zeigt sich hier eine gute Übereinstimmung mit den eigenen Befunden.

Die in den eigenen Versuchen beobachteten Vergiftungssymptome entsprachen den in der Literatur gemachten Angaben. Hervorstechendes Merkmal des Vergiftungsbildes sind die Krämpfe und Lähmungen (Steiniger, 2; Lienert; Rothlin und Schalch; Henschel). Dabei weist Steiniger darauf hin, daß die Ratten trotz langdauernder Krampferscheinungen sich wieder erholen können. Diese Beobachtung, die für die Praxis von gewisser Bedeutung ist, ließ sich in unseren Versuchen bestätigen.

Charakteristisch ist die ungewöhnlich lange Dauer der Latenzzeit von 4—7 Stunden bis zum Auftreten der ersten Vergiftungserscheinungen; sie stellt eine Besonderheit im Wirkungsbild des Scillirosids dar. Über die näheren Bedingungen dieser Wirkungsverzögerung sind wir nicht unterrichtet. Rothlin und Schalch stellen sich vor, daß Scillirosid besonders langsam aus dem Blut in die Gehirns substanz permeiert, wo es zentralnervöse Symptome auslöst. Auch diskutieren sie die Möglichkeit, daß Scillirosid vom Organismus umgewandelt wird und erst ein Sekundärprodukt für den zentralen Effekt verantwortlich ist. Ein weiteres Charakteristikum der Scillirosid-Wirkung ist die Eigenart der Krämpfe, die zentral und nicht cardial oder kreislaufbedingt sind. In diesem Sinne konnten Rothlin und Schalch zeigen, daß ein zentral dämpfendes Pharmakon (z. B. ein

Antiepileptikum) die Krampf- und die Letalwirkung von Scillirosid bei Mäusen und Ratten weitgehend zu hemmen vermag.

Bei der Sektion sahen wir makroskopisch regelmäßig Anzeichen einer venösen Stauung. So war die Lunge auffallend gerötet und dunkel marmoriert; ferner fanden sich leichte Blutungen im Darm, Peritoneum, Hoden und in der Unterhaut. Die Leber war teils dunkel, teils aschgrau gefärbt.

Die Zeichen der Stase beherrschten das histologische Bild. Ihre Ausprägung ist dosisabhängig. Bei Vergiftung mit der gerade volltödlichen Dosis (DL_{95}) steht Stase in Herz, Lunge und Leber — in letzterem Organ mit Ausbildung von Thromboiden — sowie Ausbildung eines starken Lungenödems im Vordergrund. Die Milz ist blutarm. Gelegentlich liegen auch entzündliche Veränderungen im Magen und in der Blase vor.

Angaben über makroskopische Sektionsbefunde finden sich bei Becker (1), Steiniger (2), Henschel sowie Masoni und Pellegrini. Besondere Bedeutung wird auch in diesen Arbeiten den Veränderungen der großen parenchymatösen Organe beigemessen. Bei übereinstimmenden Befunden an der Lunge konnte jedoch Henschel an der Leber keine Abweichung von der Norm registrieren, während nach Masoni und Pellegrini dieses Organ eine bedeutend dunklere Färbung als normal aufwies. Diese unterschiedlichen Berichte werden durch die eigene Beobachtung verständlich, wonach sowohl eine helle als auch eine dunkle Färbung der Leber vorliegen kann. Entsprechend den eigenen Untersuchungen war die Milz ohne besondere Veränderungen, während sie nach Masoni und Pellegrini sich dunkler gefärbt und vergrößert und nach Steiniger blutarm zeigte.

Die Befunde am Herzen sind nicht eindeutig. Während Steiniger das Herz in Systole fand, konnte Henschel, entsprechend eigenen Befunden, sowohl Systole als auch Diastole beobachten. Nach Masoni und Pellegrini war das Organ ohne besonderen krankhaften Befund.

Neben diesen Veränderungen werden von den einzelnen Autoren noch kapilläre Blutungen im Gehirn, Blutungen und entzündliche Veränderungen im Magendarmkanal und in den Nieren, Rötungen der Nebennieren und des Peritoneums sowie entzündliche Prozesse an der Blase beschrieben.

Über histologische Untersuchungen wird in der Arbeit von Masoni und Pellegrini berichtet. Nach diesen Autoren war am Herzen eine torpide Myocardosis zu diagnostizieren. In den eigenen Befunden herrschten dagegen venöse und kapilläre Stauungen vor, die zwar regressive Veränderungen der Herzmuskulatur bedingten, jedoch noch nicht zum Bilde einer ausgesprochenen Myocardosis geführt hatten. In der Lunge fand sich, wie in den eigenen Versuchen, eine kapilläre Blutfülle, dagegen keinerlei entzündliche Reaktion der Bronchien, so daß Masoni und Pellegrini die Diagnose „Lungenapoplexie“ stellten. Angaben über die Ausbildung eines Lungenödems machen die genannten Autoren nicht. In der Leber fanden sie — als Folge der Stauung — eine zentrale Verfettung (torpide Hepatose bei Stauungsleber) im Gegensatz zu eigenen Bildern, in denen eine Verfettung ganz fehlte oder geringgradig bis mäßig war und dann meist in der Läppchen-

peripherie und nicht im Zentrum lag. Analoge Befunde wie an der Leber erheben die Autoren auch an der Niere, Nebenniere und im Gehirn sowie in der Schleimhaut des Magendarmkanals.

Dyssegaard (2) konnte beobachten, daß Ratten nach einer Infektion mit Ratin (*Salmonella* ent. var. danyasz) eine Myocarditis aufwiesen, welche bei den überlebenden Tieren durch eine spätere Gabe von Scillirosid verstärkt werden konnte. Der Autor glaubt einen Synergismus zwischen den beiden Präparaten aufzeigen zu können, da das durch eine Ratin-Infektion geschwächte Rattenherz eine geringere Resistenz gegenüber dem Scillirosid besitzt. Diese Befunde weisen auf einen Angriff des Scillirosids am Herzen hin.

In verschiedenen Veröffentlichungen werden eingehende Betrachtungen über die eigentliche Todesursache angestellt. Insbesondere interessierte die Frage, ob die spezifisch toxische Wirkung des Scillirosids auf Ratten auf einem Angriff am Herzen, wie es seiner Eigenart als hochwirksames Herzglykosid entspräche, beruht, oder ob die Tiere lediglich an einer zentralen Lähmung sterben, worauf die langdauernden Krampferscheinungen hinweisen. Rothlin und Schalch haben ebenso wie Dybing gezeigt, daß letzteres der Fall ist und daß der Tod bei oraler Gabe nicht auf einer primären Herzwirkung beruht. Diese Autoren konnten nämlich nachweisen, daß die zum Herzstillstand erforderliche Blutkonzentration bei der üblichen oralen Applikation nicht zu erzielen ist. Immerhin diskutieren Dybing, Dybing und Stormorken eine partielle Beteiligung der herzwirksamen Komponente an der Toxizität, indem sie den von ihnen nachgewiesenen Antagonismus zwischen Meerzwiebel und calciumbindenden Stoffen hinsichtlich der Toxizität in dieser Richtung auswerten.

Auch unsere Befunde erlauben uns nicht, eine primäre toxische Wirkung des Scillirosids am Herzen und an den parenchymatösen Organen anzunehmen. Ebenso wenig können wir uns der Deutung von Masoni und Pellegrini anschließen, die die Scillirosid-Wirkung auf eine Freisetzung histaminähnlicher Substanzen zurückführen und die Insuffizienz des Kreislauf- und Nebennierensystems als toxische Histaminwirkungen deuten. Wir glauben vielmehr, daß die von uns beschriebenen histologischen Veränderungen terminaler Natur und als Folge des Herz- und Kreislaufversagens bei primärer Lähmung des Nervensystems aufzufassen sind.

Trotz dieser Deutung unserer toxikologischen Untersuchungsergebnisse ist natürlich ein Zweifel an der Herzwirksamkeit des Scillirosids als solcher auf Grund unserer heutigen Kenntnisse (Stoll und Renz; Rothlin und Schalch; Dybing) nicht mehr erlaubt. Die entgegenlaufenden Hinweise in der Literatur verdienen korrigiert zu werden. Dies gilt auch für die Arbeiten von Steiniger (4,5), der bei der Erörterung der Wirkung des Scillirosids an Haustieren ausführlich hervorhebt, daß dem Scillirosid so gut wie keine Herzwirksamkeit zuzuschreiben sei. Demgegenüber geht aus den oben zitierten Arbeiten hervor, daß das Scillirosid in seiner Herzwirksamkeit an der Spitze aller herzwirkenden Glykoside steht.

β) ANTU

Die Ergebnisse der Toxizitätsbestimmung nach einmaliger Gabe von ANTU an zwei Stichproben verschiedenen Körpergewichtes sind in Tabelle 1 dargestellt.

Ein Vergleich der DL_{50} -Werte (Wirkungsgerade s. Abb. 2) läßt erkennen, daß die Toxizität von ANTU mit Zunahme des Körpergewichtes größer wird; die schwereren Tiere sind demnach gegenüber ANTU eindeutig empfindlicher als die leichteren. Die

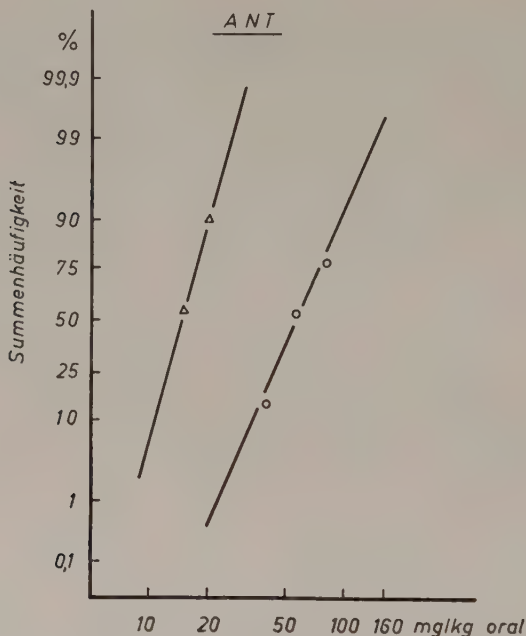


Abb. 2. Dosiswirkungsbeziehung der jeweils mit einer einmaligen Gabe von ANTU erzielten letalen Wirkung (s. Tab. 1; ○ leichte und Δ schwere Tiere). Die eingezeichneten Geraden sind zeichnerisch ermittelt.

gleiche Beobachtung hatten Dieke und Richter (2) bereits 1946 nach intraperitonealer Gabe an Wanderratten gemacht. Sie fanden DL_{50} -Werte zwischen 58,0 und 6,2 mg/kg bei zugehörigen Durchschnittsgewichten der Ratten zwischen 39,3 und 447,6 g. Bei oraler Applikation an Wanderratten fanden die Autoren für geschlechtsreife Tiere eine DL_{50} von $6,9 \pm 0,5$ mg/kg (3). Nicht wesentlich verschieden sind davon die Toxizitätswerte von Holden, 1947 (vgl. Steiniger, 2); in seinen Versuchen lag die DL_{100} bei oraler Gabe für erwachsene Ratten zwischen 6 und 8 mg/kg und für junge Ratten zwi-

schen 20 und 50 mg/kg. Vergleichbare Werte für Albinoratten werden von zwei Autoren mitgeteilt. McClosky und Smith geben eine DL_{100} von 100 mg/kg und die Geigy A.G. (vgl. Steiniger, 4) eine DL_{50} von 5—9 mg/kg an. Die hier verwendeten Tiergewichte waren uns nicht bekannt. Berücksichtigt man alle hier mitgeteilten Befunde, so entsprechen die eigenen Versuchsergebnisse weitgehend den Literaturangaben.

Außer dem Körpergewicht können noch andere Faktoren das Ergebnis der Toxizitätsbestimmung beeinflussen. So fanden Dieke und Richter (1), daß die Empfindlichkeit innerhalb verschiedener Rattenstämme außerordentlich schwankt. Nach Münchberg und Steiniger (vgl. Heinz) soll auch innerhalb einer Stichprobe von Tieren eine recht beträchtliche individuelle Variabilität der Empfindlichkeit bestehen. Latvan, Slöane und Munch (vgl. Wanntorp) sowie Steiniger (2) berichten über die Beobachtung, wonach die Empfindlichkeit von Ratten gegenüber ANTU in Abhängigkeit von der Jahreszeit schwankt; im Winter sollen die Ratten widerstandsfähiger als im Sommer sein. Die stoffwechselphysiologischen Zusammenhänge dieser Reaktion sind noch nicht geklärt. Versuche zu ihrer Deutung machten von Byerum und Du Bois, Münchberg, Steiniger (2) und Heinz. Geschlechtsbedingte Unterschiede in der Empfindlichkeit spielen dagegen keine Rolle (Dieke und Richter). Reichmuth (vgl. Heinz) vermutet, daß auch unterschiedliche Wirkstoffprovenienzen des technischen Produktes bei der Durchführung von Toxizitätsbestimmungen berücksichtigt werden müssen.

Hinsichtlich der äußeren Vergiftungssymptome zeigte sich in unseren Versuchen eine weitgehende Übereinstimmung mit den Literaturbeschreibungen (Steiniger, 2). Die Tiere werden dyspnoisch, es kommt zu einem Flüssigkeitsaustritt aus dem Maul und nach 1—2 Tagen zu einem Schlafzustand. Ante exitum nehmen die Tiere eine charakteristische Sitzstellung ein. Die Absterbezeit lag zwischen 16 und 30 Stunden. Während bei anderen Tierarten nach oraler Applikation häufig Erbrechen beobachtet wird, ist dies bei Ratten nicht möglich, da diese nicht erbrechen können (Richter und Emlen, vergleiche Wanntorp; Becker, 4).

Bei der Sektion fanden wir als hervorstechendstes Merkmal der ANTU-Vergiftung eine zumeist stark ausgeprägte Lungenrötung. Sie erfaßte entweder das ganze Organ oder ließ dieses durch Bevorzugung der Spitzen- und Dorsalpartien fleckig erscheinen. Im Gegensatz zu den überlebenden Tieren lag bei den gestorbenen stets ein Pleuraerguß vor. Er schwankte in einer Menge zwischen 1 und 20 ml bei einem Durchschnitt von 6 ml. Bezogen auf das Tiergewicht ergaben sich durchschnittlich 3,5 ml für Ratten um 100 g und 8,4 ml für Tiere um 200 g.

Neben diesen Hauptsymptomen konnte bei einer Dosierung von 80—160 mg/kg eine fleckige Färbung der Leber beobachtet werden.

Seltener war eine dunkelrote Farbe dieses Organs sowie eine Rötung von Peritoneum und Hoden.

Die oben beschriebenen Veränderungen sind in erster Linie Folgezustände einer schweren Kapillarschädigung, deren Entwicklung wir experimentell verfolgten. Im Anschluß an eine Vergiftung von 5 Ratten im Körpergewicht um 200 g mit je 20 mg/kg ANTU bestimmten wir fortlaufend die Zahl der Erythrocyten und Leukocyten. Als Zeichen des Flüssigkeitsverlustes ins Gewebe stieg die Zahl der Erythrocyten von 7,9—8,7 Millionen/mm³ ante finem auf 10—11 Millionen/mm³. Die Leukocyten erreichten im gleichen Zeitraume, ausgehend von 12 500—15 200/mm³, Werte bis zu 26 000/mm³. Neben dieser eindeutigen Eindickung des Blutes traten schon frühzeitig — und zwar bereits nach 6 Stunden — charakteristische Kollapssymptome in Erscheinung.

Ausführlich befaßten wir uns mit den histologischen Veränderungen der Organe, die nach ANTU-Vergiftung gesetzmäßig zu beobachten waren. Faßt man die Befunde zusammen, so kann gesagt werden, daß die Vergiftung mit ANTU zu einer venösen und kapillären Stauung im Herzmuskel, in der Leber und in der Milz sowie in geringem Maße auch in der Niere führt. Als weitere charakteristische Symptome dieser Vergiftung sind das starke Lungenödem, der Pleuraerguß und die frischen degenerativen Zellveränderungen am Herzmuskel und in der Leber anzusehen. Das ganze Bild ist wesentlich auf eine myogene Insuffizienz des linken Herzens zurückzuführen.

Von den verschiedenen Vergiftungserscheinungen werden in der Literatur insbesondere die Lungenveränderungen hervorgehoben. Neben einem Ödem, entzündlichen Infiltraten im Interstitium mit Peribronchitis (teilweise auch Bronchitis) lag ein ausgedehnter Pleuraerguß vor (Richter und Clisby; MacKenzie und MacKenzie; Griesbach; Kennedy und Purves; Meyer, Collins und Marine; Richter; Dieke und Richter; Marine und Baumann; Langendorff, Koch und Hagen; vgl. Koch). Die vielfach verwendete Bezeichnung „toxisches Lungenödem“ hält Koch für diese Veränderungen nicht für ausreichend, da die deutliche Beeinflussung auch des Interstitiums berücksichtigt werden muß. Er wendet hier den Ausdruck „Pneumonose“ an, wie Brauer ihn geprägt hat.

Nach Richter herrschten einige Stunden nach Giftgabe die Ödeme im Vergleich zu den Ergüssen vor, während bei längerem Überleben der Tiere die Pleuraergüsse in den Vordergrund traten. Diese Befunde wurden 1945 von Drinker bestätigt.

Baker verabreichte letale und subletale Dosen intraperitoneal an Ratten, denen er reichlich Wasser zugeführt hatte. Er berichtet über das gleichzeitige Auftreten der Ergüsse mit einer Anurie. Letztere trat etwa 2 bis 4 Stunden nach der Applikation des Giftes auf und verschwand nach subletalen Gaben mit den Körperhöhlenergüssen, blieb bei letalem Ausgang der Vergiftung dagegen bis zum Tode bestehen. Der Autor glaubt

die Anurie als Folge eines Schockzustandes sehen zu dürfen, der durch den erheblichen Flüssigkeitsverlust in den extravasalen Raum bedingt wird.

Als Folge der ANTU-Vergiftung ist ferner ein deutliches Absinken der Körpertemperatur — zwei Stunden nach der Applikation — beschrieben worden (Becker, 2); der Blutzuckerspiegel soll ansteigen (Münchberg) und der Lymphstrom etwa 80 Minuten nach der intravenösen Gabe wesentlich beschleunigt sein (etwa 80 mal stärker als normal).

Die Genese der Veränderungen nach Vergiftung mit ANTU wurde von Münchberg und Koch diskutiert. Münchberg vermutet u. a. eine Ausschaltung des Thyreoidea-Parathyreoidea-Systems und die Beeinflussung weiterer syn- und antagonistisch arbeitender Hormondrüsen durch das ANTU. Koch glaubt, daß der Tod nach Thioharnstoff und seinen Derivaten eine zentralnervöse und eine pulmonale Ursache hat. Eine endgültige Klärung des Problems steht noch aus.

Auf Grund unserer eigenen Befunde ist jedoch mit dem Nachweis der charakteristischen Herzschiädigung infolge Versagens des rechten Herzens die Mehrzahl der Symptome zwanglos zu erklären.

γ) Actosin

In analoger Weise führten wir nunmehr auch für den Wirkstoff des Präparates „Actosin“ eine Toxizitätsbestimmung an Ratten verschiedener Gewichtsklassen durch; die Ergebnisse sind gleichfalls in der Tabelle 1 enthalten.

Die Lage der Wirkungsgeraden (s. Abb. 3) beider Versuchsgruppen läßt erkennen, daß die leichteren Tiere etwas weniger empfindlich der Substanz gegenüber zu sein scheinen als die schwereren.

Zum Vergleich seien in der Tabelle 3 die entsprechenden Toxizitätswerte der Literatur mitgeteilt.

Tabelle 3:

Autor	$DL_{50} \pm e$ [mg/kg]	Tiermaterial
Hagen (vergl. Spector)	323 ± 70 58 ± 18	männliche Ratten weibliche Ratten
Geigy, A. G. (vergl. Steiniger, 2)	60,0	Albinos
Meyer	60,0	—

Bei dem Vergleich der Literaturwerte mit den eigenen Befunden zeigt sich, daß die Letalitätswerte der Literatur wesentlich höher liegen. Auf Grund der eigenen Ergebnisse, die in verschiedenen Jahren und zu verschiedenen Jahreszeiten reproduzierbar waren, kann es keinem Zweifel unterliegen, daß eine tödliche Vergiftung bei einmaliger, relativ kleiner Dosierung erzielt werden kann.

Die äußeren Vergiftungssymptome, die wir in unseren Versuchen beobachten konnten, decken sich mit den Angaben der Literatur (Steiniger, 2; Becker, 3; Heinz; Büttelmann). Das Vergiftungsbild beginnt mit Freßunlust, Müdigkeit, Apathie und Taumeln; im weiteren Verlauf tritt dann der Tod unter Erschöpfungserscheinungen ein. Die Absterbezeit lag in den eigenen Versuchen zwischen 3 und 8 Tagen. Es hat den Anschein, als ob die Vergiftung schmerzlos verläuft, da die Tiere sich ruhig und apathisch verhalten; Krämpfe wurden nie beobachtet. Von Dyseggaard wird allerdings darauf hingewiesen, daß es nach Warfarin-Auf-

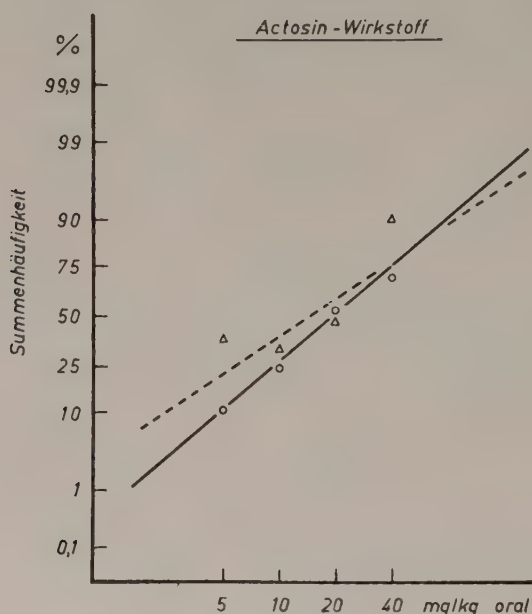


Abb. 3. Dosiswirkungsbeziehung der jeweils mit einer einmaligen Gabe von Actosin-Wirkstoff erzielten letalen Wirkung (s. Tab. 1; O leichte und Δ schwere Tiere). — Die eingezeichneten Geraden sind zeichnerisch ermittelt.

nahme häufig zu Atembeschwerden kommt, in deren Folge einige Tiere an Erstickung und nicht — wie bekannt — an einer Blutung eingingen. Wir konnten diese Beobachtung nicht bestätigen. Alle Ratten starben offenbar schmerzlos und häufig in Schlafstellung.

Als besonders eindrucksvolles Symptom der Actosin-Vergiftung sind die großflächigen Blutungen zu betrachten, die in und unter der Haut und in den Schleimhäuten von Auge und Nase zwei Tage nach der Giftgabe in Erscheinung treten. Als Ausdruck für das Vorliegen schwerer innerer Blutungen war an unbehaarten Stellen (an Ohren und Pfoten) eine starke Blässe zu erkennen. Häufig trat Blut aus den Körperöffnungen oder wurde mit dem Harn abgesetzt. Lagen ausgesprochene Verletzungen vor, so erfolgte in der Regel der Verblutungstod; in jedem Falle war ein sehr verzögertes

Sistieren der Blutung zu beobachten. Grundsätzlich decken sich diese Befunde mit den Symptomen, die Shofield (vgl. Halse) als charakteristisch für die Süßkleekrankheit beschrieben hat.

Um ein Bild über die Veränderungen der Blutungszeit nach Actosin-Gabe zu gewinnen, führten wir entsprechende Untersuchungen nach der Methode von Döttl und Ripke (vgl. Ther) durch. Diese für Mäuse angegebene Methode benutzten wir in analoger Weise für Ratten. Danach wird der fixierte Schwanz in eine Ringerlösung von 37° C eingetaucht, wobei entweder beide dorsalen oder beide ventralen Schwanzvenen angestochen werden. Der sich danach in der Lösung bildende Blutfaden reißt nach einer gewissen Zeit von der Verletzungsstelle ab. Diese Zeit wird gemessen und als Maß für die Blutgerinnung verwertet.

Die eigenen Versuche ergaben Normalwerte zwischen 30 und 48 Sekunden, und zwar während einer dreitägigen Kontrollzeit. Nach Applikation von 50 mg/kg Actosin an fünf Ratten trat bei allen Tieren übereinstimmend eine erhebliche Verlängerung der Blutungszeit ein, welche spätestens am 3. Tage nach der Giftgabe einsetzt und maximal auf das 2,5-fache ansteigen kann.

In Übereinstimmung mit den hier geschilderten Vergiftungserscheinungen waren auch bei der Sektion der gestorbenen Tiere makroskopisch starke Blutungen in der Unterhaut (bes. in der Ohr-, Hals- Lenden-, Schwanz- und Bauchgegend) und in der Lunge nachweisbar. Daneben fanden sich häufig Blutungen im Auge, in der Nase, in der Brust- und Bauchhöhle, in der Magen-, Darm- und Blasen-schleimhaut, im Netz, Peritoneum, Hoden, Nebenhoden und Samenleiter. Seltener sahen wir sie im caudalen Darmgekröse, in den accessoirischen Geschlechtsdrüsen und in der Muskulatur. Auffallend war ferner eine Hellfärbung von Leber und Niere als Ausdruck der bestehenden Anämie. Ganz allgemein waren alle diese Veränderungen bei den überlebenden Ratten auch vorhanden, jedoch nur schwächer ausgeprägt.

Die Veränderungen im histologischen Bild betreffen in erster Linie die Leber und die Lunge. In der Leber stellten sich bei höheren Dosen — neben einer ganz diffusen Verfettung — Ödeme ein, welche reich an Leukocyten und Rundzellen als Vorboten von Nekrosen waren. Das die Lunge beherrschende Ödem lag nicht nur in den Alveolen, sondern auch perivaskulär und zeigte sich dabei sehr zellreich. Die Befunde an den anderen Organen bestätigten den makroskopischen Befund.

Dyssegård hat sich besonders mit den makro- und mikroskopischen Veränderungen nach Vergiftung mit Dicumarol und Dicumarol-Derivaten befaßt. Nach seinen Angaben stehen die Haemorrhagien in der Lunge an erster Stelle; deutlich ausgeprägt sind sie noch in der Muskulatur, der Subcutis, der Leber, dem Darm und im Magen. Daneben werden noch kleine Blutungen im Hoden, in den Nieren, in der Milz, im Gekröse, in der Pleura und im Epicard beschrieben. Im Vergleich zu den eigenen Befunden fällt auf, daß der Autor nach Dicumarol häufig eine Blutung in der Muskulatur sah; dies war in den eigenen Fällen nur sehr selten zu beobachten.

Sowohl in den Untersuchungen von Dyssegaard als auch in unseren Versuchen war das Ausmaß der Haemorrhagien nicht so groß, daß diese in der Regel als die alleinige Todesursache angesehen werden konnten. Vielmehr kommt nach Dyssegaard der Schädigung der parenchymatösen Organe eine besondere Bedeutung zu. Vor allem in der Leber finden sich nach ihm Nekrobiosen und Nekrosen sowohl rund um die Zentralvene als auch in der Peripherie der Lobuli. Der gleiche Befund war auch in unseren Versuchen zu erheben, allerdings erst nach Applikation unverhältnismäßig hoher Dosen (um 200 mg/kg). Dagegen decken sich die von uns beobachteten Fettinfiltrationen mit gleichartigen Befunden dieses Autors. Insgesamt sprechen unsere Befunde dafür, daß auch der Verblutungstod allein bei vielen Tieren in Frage kommt.

Die Beschreibung der Herzveränderungen nimmt bei Dyssegaard einen breiten Raum ein. Makroskopisch sah er dieses Organ beträchtlich klein und schlaff und im Zustand der Diastole, ein Befund, welchen auch wir bestätigen konnten. Hingegen fehlte in unseren Versuchen die von dem Autor beobachtete Blässe bzw. die gräuliche bis kalkweise Farbe dieses Organs. Mikroskopisch diagnostizierte Dyssegaard in sehr vielen Fällen eine Myocarditis, wobei er mehrere Formen unterscheidet. Diese Veränderungen konnten wir nur in ganz vereinzelt Fällen, und zwar bei Verwendung hoher Dosen und dann auch nur in geringem Ausmaß feststellen; dasselbe gilt auch für die von dem Autor erwähnten extensiven Ödeme. Haemorrhagien, Ablösungen oder Verdickungen der Kapillarendothelien und die gleichfalls von ihm beschriebenen diffusen bis kompakten Neubildungen von Bindegewebe lagen in den eigenen Präparaten nicht vor.

Der Wirkungsmechanismus der Cumarin-Derivate ist heute weitgehend geklärt (Kuschinski und Ludewig, vgl. Halse; Dam, Søndergaard, Soerbye und Kruse, vgl. Büttelmann; Meyer; Steiniger, 2; Sartori; Koller und Pedrazini; Neumayr und Schmid; Jürgens und Matis, vgl. Halse und bei Sartori; Thies, vgl. Sartori; Montigel und Pulver; Matis und Knorr). Aus diesen Arbeiten kann zusammenfassend gesagt werden, daß die Cumarine in den Ablauf des Blutgerinnungsprozesses eingreifen, indem sie das Vitamin K aus seinem Fermentsystem in der Leber verdrängen und auf diese Weise zu einer Verminderung der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII (Convertin) und X (Rosenthal-Faktor) führen. Doch sollen nach Sartori diese Einflüsse nicht die auslösende Ursache für die Blutung selbst sein. Die direkte Beeinflussung der Gefäße ist hierfür wohl bedeutsamer, da die Cumarine eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität und -fragilität bzw. eine Verminderung der Kapillarresistenz gegenüber endo- und exogenen Einflüssen bewirken (vgl. Thies). Bei dieser „Vasoaktivität“ der Cumarine handelt es sich um einen reversiblen Vorgang; diese Wirkungskomponente ist allen Cumarin-Derivaten eigen, doch gibt es bei den verschiedenen Derivaten graduelle Unterschiede in Dauer und Intensität der Wirkung.

In der Rattenbekämpfung ist das Überwiegen der vasoaktiven Komponente besonders erwünscht, um zu heftige äußere Blutungen zu vermeiden, durch die die Artgenossen gewarnt werden können. So soll nach Lester Scheel und Dorothy Wu (vgl. Kruif) im Falle des Warfarin — im Gegensatz zum Dicumarol — die kapillartoxische Wirkung besonders ausgeprägt sein. Thies lehnt allerdings den Ausdruck „kapillartoxisch“ ab;

er faßt die Änderung der Kapillarpermeabilität als die Folge einer Gefäßerweiterung auf.

Noch bevor dieser Wirkungsmechanismus in der oben beschriebenen Form erkannt worden war, entwickelte Becker (3) 1951 die Hypothese, daß die Cumarin-Derivate indirekt in den Mechanismus „Vitamin K-Prothrombinbildung“ eingreifen, indem sie die Colibakterien des Darmes als Vitamin K-Bildner abtöten und damit den Leberzellen die Anregung zur Prothrombinbildung nehmen. Beweise für diese Hypothese schienen sich einmal durch die Beobachtung anzubieten, daß Hühner den Cumarinen gegenüber weitgehend resistent sind. Aus der relativen Kürze ihres Dickdarmes schloß Becker auf eine entsprechend verringerte Vitamin K-Produktion, welche durch eine verstärkte Aufnahme von Nahrungsmitteln mit Vitamin K-Gehalt kompensiert wird. Auch die Beobachtung von Dyssegaard, nach welcher Wildratten bei täglicher Gabe kleiner Dosen nach vier bis sechs Tagen sterben, hingegen nach Applikation hoher Dosen — jeweils in zeitlichen Abständen von sieben Tagen verabfolgt — überleben, deutete Becker im Sinne seiner Hypothese. Er glaubte dabei, nur die fraktionierte Gabe kleiner Dosen über eine ausreichend lange Zeit hinweg sei in der Lage, die Vitamin K-Bildung der Coli-Bakterien durch deren Abtötung zu verhindern, während es im zweiten Falle zu einer zwischenzeitlichen Erholung der Coli-Flora des Darmes komme.

Nach Bekanntwerden dieser Hypothese von Becker wurden wir zu ihrer experimentellen Überprüfung angeregt. In Übereinstimmung mit verschiedenen Autoren (Steiniger, 3; Büttelmann) und im Gegensatz zu Althaus, welcher die Hypothese erneut zu stützen versuchte, mußten wir diese Deutung auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse ablehnen. Im Februar 1952 hat Becker (vgl. Steiniger, 7) seine Ansicht von sich aus zurückgezogen. Wenn wir die Coli-Hypothese an dieser Stelle trotzdem diskutieren, so geschieht das auf Grund unserer Befunde. Bei fraktionierter Gabe von geringen Dosen war eine Wirkung auf das Coli-Wachstum nicht zu beobachten. Im Gegensatz zu den Befunden von Steiniger und Büttelmann gelang es jedoch, durch relativ hohe Dosen von Actosin (50 mg/kg entsprechend der DL_{95}) das Wachstum der Coli-Bakterien über längere Zeit eindeutig zu beeinflussen. Die mittleren Wachstumswerte fielen im Verlauf des zweiten und dritten Tages nach einmaliger Gabe der Dosis auf die Hälfte, z. T. bis zu einem Drittel der physiologischen Werte ab. Nach weiteren 1—5 Tagen erreichten sie wieder die normale Höhe, fielen aber dann erneut leicht. Noch nach 29 Tagen waren bei den überlebenden Tieren gewisse Schwankungen der Wachstumswerte um die Norm nachweisbar. Auf Grund dieses Befundes und der oben mitgeteilten Ergebnisse, nach welchen es im Gegensatz zu den Literaturangaben doch möglich ist, eine tödliche Vergiftung bei einmaliger, relativ kleiner Dosierung zu erzielen, scheint unter entsprechenden Bedingungen die Schädigung der Coli-Flora des Darmes doch nicht ganz ohne Einfluß zu sein.

b) Toxizität bei fraktionierter Behandlung

Um einen Anhaltspunkt zu gewinnen, ob in der Praxis durch wiederholte Giftzufuhr eine Steigerung der Wirksamkeit zu erzielen ist, bestimmten wir die Toxizität der verschiedenen Wirkstoffe bei Fraktionierung der Gesamtdosis auf fünf aufeinanderfolgende Tage. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4:

Vers.- Gruppe	Tierzahl	Durchschn.- Gewicht in g	Einzeldosis pro die [mg/kg]	Gesamt- dosis (D) [mg/kg]	% Letalität von D bei	
					frakt. Gabe	einmal. Gabe*)
A 4	10	101,8	0,7	3,5	0	10,0
A 5	10	103,1	1,0	5,0	10	50,0
A 6	10	105,0	2,4	12,0	30	99,95
B 3	10	101,6	2,0	10,0	0	0,0
B 4	10	110,1	3,0	15,0	0	0,05
B 5	10	107,4	4,0	20,0	0	0,5
B 6	10	100,4	8,0	40,0	0	20,0
B 7	10	109,0	12,0	60,0	0	57,0
C 3	10	98,0	0,2	1,0	20	0,3
C 4	10	104,8	0,45	2,25	10	2,4
C 5	10	113,4	0,8	4,0	30	7,0
C 6	10	103,2	1,0	5,0	80	10,0

*) aus den Wirkungsgraden für leichte Ratten in Abb. 1, 2 bzw. 3 ermittelt.

α) Sc 14/53 (Asta)

Aus der Tabelle 4 (Versuchsgruppen A 4—6) ist zu ersehen, daß eine Unterteilung der Gesamtdosis auf fünf Tage den Effekt des Scillirosid-Präparates Sc 14/53 (Asta) wesentlich vermindert. Eine gewisse Kumulation ist zwar nachweisbar, sie ist jedoch so gering, daß eine weitere quantitative Charakterisierung derselben etwa im Sinne von Beauvillain oder Druckrey nicht erfolgte. Für die Praxis dürfte sie keine wesentliche Bedeutung haben. Im Sinne einer geringen Kumulationswirkung sind auch die Befunde von Winton (vgl. Stoll und Renz) zu werten, nach denen die bei einer Vergiftung überlebenden Ratten einer zweiten Giftgabe gegenüber nur wenig empfindlicher waren.

Entsprechend der verringerten Gesamttoxizität ist auch die Absterbezeit — im Vergleich zu den eigenen Befunden nach einmaliger Intoxikation — bei fraktionierter Gabe der gleichen Gesamtdosis erheblich, und zwar um das Doppelte bis Dreifache verlängert.

Die Sektionsbefunde gleichen grundsätzlich denen nach einmaliger Gabe, wobei die pathologischen Veränderungen jedoch weniger stark in Erscheinung treten als in jenen Versuchen.

β) ANTU

Wie aus der Tabelle 4 (Versuchsgruppen B 3—7) zu erkennen ist, blieb nach den von uns angewendeten Dosen eine letale Wirkung des ANTU aus, obwohl die gleiche Gesamtdosis, einmalig appliziert, bereits zu einer mehr als 50%igen Letalität geführt hatte. Aus diesem Grunde wurde auf eine weitere Erhöhung der Dosen verzichtet. Auch im Falle des ANTU ist die kumulative Wirkung so gering, daß die Anwendung fraktionierter Gaben für die Praxis keine wesentliche Bedeutung hat.

Diese Befunde werden auch durch die Mitteilungen von Becker (2), Steiniger (2), Neuhaus, Richter sowie McClosky und Smith bestätigt. Diese Autoren berichten, daß nach wiederholter Gabe von subletalen Dosen sogar eine echte Giftgewöhnung zu beobachten ist, so daß bei Fraktionierung wesentlich größere Gesamtdosen überlebt wurden als bei einmaliger Applikation der gleichen Dosis. Neuhaus konnte die Toleranz auf das Zehnfache der letalen Dosis in 25 Tagen steigern, wobei die Resistenz erst nach zwei Monaten abklang. Eine fünf- bis sechsfache Steigerung bei Wanderratten erzielte Richter. Er sah die Giftfestigkeit nach 30 bis 40 Tagen rückläufig. Steiniger gelang es, die ursprünglich letale Gabe von 7 mg/kg auf 300 mg/kg für die Wanderratte und auf weit über 1000 mg/kg für die Hausratte zu erhöhen.

Bei der Sektion der am Ende der Beobachtungszeit überlebenden Ratten fand sich — analog den Befunden nach einmaliger Gabe der gleichen Gesamtdosis — zumeist die charakteristische Rötung der Lunge; ein Pleuraerguß fehlte jedoch.

Über makro- und mikroskopische Organveränderungen nach länger dauernder chronischer Applikation von ANTU berichten Richter und Lillie sowie Fitzhugh und Nelson.

γ) Actosin

Ganz andersartige Ergebnisse erhält man dagegen im Falle des Actosin bei Fraktionierung der Gesamtdosen (Tabelle 4, Versuchsgruppen C 3—6).

Im Gegensatz zu den Toxizitätsbestimmungen bei Scillirosid und ANTU ist durch Aufteilung der Gesamtdosis auf fünf Einzeldosen eine Steigerung der Toxizität um das Vier- bis Fünffache zu erreichen. Der DL_{50} -Wert, der bei einmaliger Gabe mit etwa 20,0 mg/kg ermittelt wurde, sinkt auf $4,0 \begin{matrix} + 1,0 \\ - 0,8 \end{matrix}$ mg/kg (Abb. 4).

Die Toxizitätssteigerung von Cumarinen bei fraktionierter Gabe ist bereits frühzeitig erkannt worden. Als erster beschrieb Miyoshi

I k a w a die Beobachtung, daß große Dosen — einmalig appliziert — gut vertragen wurden, während kleinere — an fünf aufeinanderfolgenden Tagen gegeben — die Tiere töteten. Der Autor kommt zu dem Schluß, daß nicht nur die Blutkonzentration, sondern auch die Wirkungsdauer für den Gesamteffekt des Warfarin verantwortlich ist. Diese Befunde wurden von Dyssegaard, Wayland, Hayes

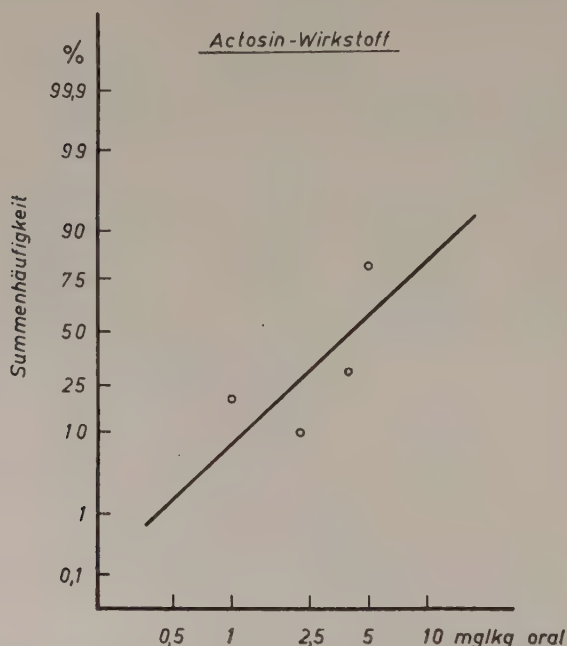


Abb. 4. Dosiswirkungsbeziehung der mit fraktionierter Gabe von Actosin-Wirkstoff erzielten letalen Wirkung (s. Tab. 4; O leichte Tiere). — Die eingezeichnete Gerade ist zeichnerisch ermittelt.

und Gaines (vgl. Crabtree), Simmonds (vgl. Dyssegaard), Hüter (vgl. Steiniger, 2) und Büttelmann bestätigt. Nach Meyer ist es überhaupt schwierig, durch einmalige Zufuhr hoher Dosen von Warfarin Ratten zu töten, wenn die Tiere nicht zufällig irgendwelche Verletzungen tragen; diese Auffassung findet indes in unseren Befunden keine Bestätigung (s. Tab. 1, Versuchsgruppe C).

Trotz der Vielzahl der Arbeiten fehlen unseres Wissens nach bislang quantitative Vergleichsuntersuchungen auf der Basis der entsprechenden Wirkungsgeraden; dies war der Sinn der eigenen Versuche.

Der makro- und mikroskopische Untersuchungsbefund bei den in diesem Versuch gestorbenen Tieren (wobei die Absterbezeit im Vergleich zu den Ergebnissen nach einmaliger Gabe unverändert blieb) gleicht grundsätzlich den Bildern nach einmaliger Vergiftung. Stärker ausgeprägt waren die flächenhaften Blutungen in der Unterhaut und die schwereren Blutungen in der Brusthöhle, die häufig die Todesursache darstellten. Auch im histologischen Bild herrschten die Blutungen vor, während parenchymatöse Schäden zurücktraten.

c) Kombinationsversuche

Nach der in den vorigen Kapiteln erfolgten eingehenden pharmakologischen Charakterisierung der verschiedenen Rodenticide prüften wir die eingangs gestellte Frage, ob durch Applikation zweier verschiedener Wirkstoffe eine Steigerung der toxischen Wirkung möglich ist. Aus äußeren Gründen gingen wir dabei von der Scillirosidvergiftung aus und kombinierten das Scillirosid-Präparat Sc 14/53 (Asta) mit ANTU einerseits und mit Actosin andererseits.

Einheitlich erhielten alle Tiere zunächst die aus der Wirkungsgeraden (Abb. 1) ermittelte DL_{20} des Präparates Sc 14/53 (Asta), sodann in Gruppen von je 10 Tieren ansteigende Dosen ANTU bzw. Actosin. Nach Konstruktion der Wirkungsgeraden wurde die DL_{50} bestimmt und mit den entsprechenden Werten bei alleiniger Gabe von ANTU bzw. Actosin verglichen (Ergebnisse s. Tabelle 5).

Tabelle 5:

Vers.- Gruppe	Tierzahl	Dosis [mg/kg] Sc 14/53	% Letalität bei allein. Gabe	Dos. [mg/kg] ANTU bzw. Actosin	% Letalität bei	
					allein. Gabe	kombin. Gabe
D 1	10	3	20	9	3	0
D 2	10	3	20	14	45	40
D 3	10	3	20	23	97	50
D 4	10	3	20	37	100	90
D 5	10	3	20	5	23	30
D 6	10	3	20	10	40	30
D 7	10	3	20	20	60	80

a) Kombination von Sc 14/53 (Asta) und ANTU

Aus den in Tabelle 5 (Versuchsgruppen D 1—4) erbrachten Dosen errechnet sich — bezogen auf ANTU — eine DL_{50} von $19,2^{+2,6}_{-2,3}$ mg/kg; der vergleichbare Wert der reinen ANTU-Vergiftung lag bei $14,5^{+0,9}_{-0,8}$ mg/kg (Abb. 2).

Die hier vorhandenen Unterschiede sind nicht signifikant, so daß eine Wirkungssteigerung von ANTU durch Zugabe von Scillirosid bei

den hier verwendeten Dosen nicht anzunehmen ist. Die Frage, ob bei Variation der Einzeldosen additive oder kontraadditive Effekte auftreten, wurde nicht weiter bearbeitet, da sie praktisch unter diesen Umständen bedeutungslos ist.

β) Kombination von Sc 14/53 (Asta) und Actosin

Bezieht man die in Tabelle 5 (Versuchsgruppen D 5—7) erbrachten Letalitätswerte auf Actosin, so errechnet sich eine DL_{50} von $11,0 \pm 2,6$ mg/kg; der DL_{50} -Wert nach alleiniger Gabe von Actosin (Abb. 3) liegt bei $14,5 \pm 4,5$ mg/kg. Die vorhandenen geringfügigen Unterschiede sind ebenfalls nicht signifikant. Diese Ergebnisse sprechen gegen die Annahme, daß die Cumarinwirksamkeit an der Ratte durch gleichzeitige Gabe von Scillirosid potenziert werden kann. Selbst eine einfache additive Wirkung ist zweifelhaft. In diesem Sinne bedeutet die Kombination von Actosin mit Scillirosid gegenüber der einfachen Applikation von Actosin toxikologisch keinen Fortschritt.

Das Vergiftungsbild ist unter den vorbezeichneten Versuchsbedingungen in allen Stichproben auf Actosin zurückzuführen; ein zusätzlicher Einfluß des gleichzeitig verabfolgten Scillirosid-Präparates war pharmakologisch nicht zu erkennen.

IV. Zur Frage der Spezifität der Rattentoxizität

Für die Rattenbekämpfung ist die Frage der Spezifität der toxischen Wirkung von Bedeutung. Gerade in dieser Hinsicht unterscheiden sich die in dieser Arbeit besprochenen modernen Rattenbekämpfungsmittel von den zahlreichen heute bereits obsoleten Präparaten, deren Anwendung infolge einer hohen Allgemeintoxizität auch für Mensch und Haustier gefährvoll war. Die neuere Literatur läßt indes in dieser Beziehung auch unter den modernen Rodenticiden gewisse Unterschiede erkennen, welche an dieser Stelle kurz besprochen werden sollen.

Was die Verwendung von Scilla-Präparaten angeht, so werden diese sowohl in der Öffentlichkeit als auch in der Fachpresse häufig als „unschädlich“ oder „relativ unschädlich“ für die Haustiere angesprochen. Wir untersuchten diese Frage für das Präparat „Mortin“ (EWZ; Hersteller Fa. Hilena, Chem. Erzeugnisse, G.m.b.H., Halle/Westf.), das einen Meerzwiebelextrakt darstellt, und zwar vergleichend an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Katzen, Hunden und Hühnern. In dieser Untersuchung gelangten wir zu dem Ergebnis, daß die Toxizität für Mäuse zwar noch höher liegt als für Ratten, für die übrigen Tierarten war sie jedoch — in Übereinstimmung mit der oben ver-

tretenen Ansicht — erheblich geringer. So führte beim Kaninchen erst eine etwa dreißigfache Menge der volltödlichen Rattendosis zum Tode. Die bei oraler Gabe für Ratten ermittelte DL_{99} konnte bei Katzen um das 36fache, bei Hunden um das 94fache und bei Hühnern um das 34fache gesteigert werden, ohne daß die Tiere nachhaltig geschädigt wurden. Dabei ist allerdings die Tatsache hervorzuheben, daß Katze und Hund das aufgenommene Gift erbrechen, und daß in dieser Tatsache eine wesentliche Ursache für die relativ geringe Toxizität zu sehen ist. Die größere Verträglichkeit bei Hühnern ist indes realer Natur. Auch am Menschen ist anscheinend die Toxizität wesentlich geringer als an der Ratte. So berichtete Steiniger (5), daß eine Frau etwa 50 g „Mortin“ — in suicider Absicht genommen — ohne besondere gesundheitliche Beeinträchtigung vertragen habe. Entsprechende Ergebnisse über die gute Verträglichkeit der Meerzwiebel-Präparate werden in der Literatur immer wieder veröffentlicht.

Trotz dieses beachtlichen Vorteils haftet den Meerzwiebel-Präparaten jedoch auch eine Reihe von Nachteilen an. Die meisten von ihnen sind ungenügend standardisiert; darüber hinaus ist die Haltbarkeit der Extrakte beschränkt, Mängel, die neuerdings durch Herstellung stabiler Scillirosid-Präparate (s. „Silmurin“, EWZ; Hersteller Fa. Sandoz, Basel) im wesentlichen behoben werden konnten. Allerdings können auch die neueren Präparate nur in Verbindung mit Ködern benutzt werden, so daß doch — zumal bei Überdosierung und unsachgemäßer Auslegung — Haustierversgiftungen möglich sind. Ungünstig für die praktische Durchführung der Rattenbekämpfung sind die Vergiftungssymptome selbst. Durch die stunden-, ja, oft tagelang währenden Krampferscheinungen werden die kranken Tiere von ihren Artgenossen als unbekannte Objekte in einer sonst vertrauten Umgebung gemieden („New object reaction“), wodurch die gesunden Ratten zum Auswandern veranlaßt werden. Der Bekämpfungserfolg ist auf Grund dieser Tatsache selten vollständig (schriftl. Mitteilung von Becker).

Bei Verwendung von ANTU und Actosin ist man dagegen nicht auf Begleitköder angewiesen; diese Substanzen werden in Pulverform ausgestreut und bleiben beim Begehen der bestreuten Flächen im Haarkleid der Nager haften. Infolge des stark ausgeprägten Putztriebes der Ratten kommt die Substanz dann beim Ablecken der Pfoten und beim Reinigen des Felles in den Verdauungskanal. Für die Haustiere ist der Reiz zur Aufnahme in dieser Form denkbar gering, wodurch die Gefahr einer Vergiftung wesentlich vermindert wird. ANTU besitzt allerdings im Vergleich zu den Cumarin-Präparaten eine Reihe von Nachteilen. Wie bereits erwähnt, führt die Zufuhr von ANTU rasch zur Giftgewöhnung, so daß versucht werden muß, die

Ratten bereits bei der ersten Aufnahme des Giftes abzutöten. Aus diesem Grunde streut man im allgemeinen recht große Mengen des Giftes aus und vergrößert damit naturgemäß wieder die Gefahr für die Haustiere. Ferner bedeuten auch bei der ANTU-Vergiftung die Vergiftungssymptome eine Warnung für die Artgenossen.

Bei der Prüfung des Actosin gelangen dagegen die Vorteile der Streupulvermethode voll zur Auswirkung, während die bei ANTU erwähnten Nachteile nicht in Erscheinung treten. Eine Gewöhnung fehlt nicht nur gänzlich, es ist im Gegenteil sogar eine ausgesprochene Sensibilisierung zu beobachten. Man kommt auf diese Weise in der Rattenbekämpfung mit relativ kleinen Dosen aus. Der Tod tritt gänzlich unauffällig ohne Krampferscheinungen fern vom Ort der Giftaufnahme ein. Aus diesen hier und im vorigen Kapitel erwähnten günstigen Eigenschaften heraus besteht in der Praxis nur eine relativ geringe Gefahr der Haustiervergiftung, so daß das Actosin als Typ eines wirksamen Cumarin-Präparates die Erfordernisse eines sicher wirkenden, weitgehend gefahrlosen Rattenbekämpfungsmittels in ausgezeichnetem Maße erfüllt.

V Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an einem gleichartigen Material von Albinoratten die Toxizität verschiedener Rodenticide (Scillirosid, ANTU und Warfarin) vergleichend zu prüfen. Zu diesem Zweck ermittelten wir die Wirkungsgeraden nach einmaliger und fraktionierter Applikation und bestimmten aus diesen die entsprechenden DL_{50} -Werte.

1. Die DL_{50} -Werte bei einmaliger Gabe von Scillirosid bzw. dem 20% Scillirosid-haltigen Sc 14/53 (Asta) und von ANTU entsprachen den Literaturwerten.
2. Für das einmalig applizierte Actosin (Warfarin) fanden wir entgegen den Literaturangaben (DL_{50} -Werte > 60 mg/kg) eine DL_{50} zwischen 14 und 20 mg/kg und konnten damit nachweisen, daß es doch möglich ist, mit einer relativ kleinen Dosis eine erfolgreiche Vergiftung der Ratten herbeizuführen.
3. Unsere Ergebnisse bei fraktionierter Gabe der Substanzen bestätigten die Befunde verschiedener Autoren, nach denen auf diesem Wege nur für das Actosin (Warfarin) eine Toxizitätssteigerung erzielt werden kann.

Die im Anschluß an diese Untersuchungen durchgeführten Toxizitätsbestimmungen bei Verwendung einer Kombination von Scillirosid einerseits und ANTU bzw. Actosin andererseits sprechen gegen die Annahme, daß die letale Wirkung der letztgenannten Substanzen durch eine gleichzeitige Gabe von Scillirosid potenziert werden kann.

Diese quantitativen Arbeiten wurden ergänzt durch qualitative Untersuchungen über die spezifischen Veränderungen im makro- und mikroskopischen Bild, wobei sich eine weitgehende Übereinstimmung mit der Literatur ergab. In den einzelnen Kapiteln erfolgte unter Berücksichtigung der Literatur eine Diskussion über die Genese der jeweiligen Vergiftung.

Nach einer abschließenden Erörterung der Frage nach der Spezifität der modernen Rodenticide für Ratten gelangen wir zu dem Schluß, daß Actosin der unauffälligen Vergiftungssymptome und des charakteristischen Sensibilisierungseffektes wegen im Vergleich zu den anderen Prüfsubstanzen besondere Vorteile für die Praxis bietet.

Summary

This paper aimed at the comparison of the toxicity of different rodenticides on homogenous material of albino-rats (Scillirosid, ANTU and Warfarin). For this purpose we ascertained the efficiency curves after single and fractional application and then deduced the corresponding DL_{50} values (medium lethal dose).

1. The DL_{50} values after single doses of Scillirosid, the Sc 14/53 (Asta) containing 20 % of Scillirosid, and of ANTU respectively corresponded to the values generally established by other authors.
2. The DL_{50} after application of single dose of Actosin (Warfarin) was found to be between 14 and 20 mg/kg, a result that did not correspond to the published data. Thus we could establish the fact that poisoning of rats can be carried out with comparatively small doses.
3. Our results after fractional application of these substances confirmed the findings of other authors that enhancement of toxicity is only possible this way when using Actosin (Warfarin).

Determinations of toxicity following these experiments using on one hand combinations of Sc 14/53 with ANTU or Actosin on the other hand indicate that no synergistic activity is provided by simultaneous presentation of the Sc 14/53 (Asta).

These quantitative experiments were completed by qualitative investigations on specific alteration of macroscopic and microscopic structure, and we found extreme coincidence with the results published by other authors. The genesis of the different poisonings is discussed in separate chapters considering the scientific literature available.

After final discussion of the problems of a possible specificity of modern rodenticides for rats we are convinced that Actosin, due to

its inconspicuous poisoning symptoms and its sensitising effect can be recommended particularly when compared with other tested substances.

VI. Literaturverzeichnis

- Baker, S. P.: Anuria produced by alpha-naphthylthiourea. *Amer. J. Physiol.*, **179**, 457 (1954).
- Beauvillain, A.: Toxicité des Médicaments: La Standardisation des Méthodes: des Mesures d'une Toxicité „chronique“ et la recherche d'un Mode d' expression d'une D.L.C. 50 („Dose léthale chronique 50‰“): *Arch. int. pharmacodyn.*, **91**, 163 (1952).
- Becker, K.: Antwort auf Leserfrage. *Desinf. u. Schädlingsbek.*, **41**, 172 (1949).
- Alpha-Naphthylthioharnstoff (Antu) als Rattenbekämpfungsmittel. *Zeitschr. f. hyg. Zool. u. Schädlingsbek.*, **38**, 6 (1950).
- Dicumarol und verwandte Gifte als Rattenmittel. *Schädlingsbek.*, **43**, 130 (1951).
- Über Haustierversgiftungen durch Rattengiftköder und die Frage, ob Wildratten erbrechen. *Berl. u. Münch. Tierärztl. Wschr.*, 101—104 (1949).
- Bogs, U.: *Bulbus Scillae*, die Meerzwiebel. *Die Pharmazie*, 408 (1947).
- Borgmann, W.: Toxikologie der Rattenbekämpfungsmittel. *Schädlingsbek.*, **42**, 119 (1950).
- Zur Toxikologie neuerer Rattenbekämpfungsmittel. *Zeitschr. f. hyg. Zool. u. Schädlingsbek.*, **40**, 193 (1952).
- Büttelmann, R.: Über die Wirksamkeit und Wirkungsweise des Rattenbekämpfungsmittels Actosin (Schering). *Diss. Gießen* 1952.
- Byerrum, R. U., and Du Bois, K. P.: The Influence of diet on the susceptibility of rats to Alpha-Naphthylthiourea. *Univer. Chicago J. Pharmacol.*, **90**, 321 (1949).
- Dieke, S. H., und Richter, C. P.: Acute toxicity of Thiourea to rats in relation to age, diet, strain and species variation. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **83**, 195 (1945).
- Age and Species Variation in the Acute Toxicity of Alpha-Naphthylthiourea. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **62**, 22 (1946).
- Comparative assays of rodenticides on wild Norway Rat. *Public Health Rep.*, **61**, 672 (1946).
- Drinker, U. K.: Pulmonary Edema and Inflammation. *Havard Univ. Press*, 39 (1945).
- Druckrey, H.: Pharmakologische Kriterien für die Prüfung von Krebs-Chemotherapeutika. *Die Naturwissenschaften*, **43**, 486 (1956).
- Dybing, F.: The Detection of α -Naphthylthiourea (ANTU) in forensic Chemistry. *Acta Pharmacol.*, **3**, 184 (1947).
- Dybing, O., und Stormorken, H.: The Toxicity of Red Squill and Scilliroside to Rats and Mice. *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, **8**, 391 (1952).
- Dybing, O.: Die Toxizität und Herzwirkung des Scillirosids. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, **220**, 207 (1953).
- Dyssegaard, A.: Intoxikation with Dicumarin and its Derivates. *Nordisk Veterinärmedizin*, **4**, 962 (1952).
- Studies on Synergism: Danysz Myocarditis-Scilliroside Intoxikation. *Nordisk Veterinärmedizin* **7**, 667—697 (1955).
- Fitzhugh, O. G., und Nelson, A. A.: Chronic oral toxicity of α -naphthylthiourea. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, **64**, 305 (1947).
- Halse, Th.: Heparin und Heparinoide/Dicumarol. *S. Hirzel Verlag, Stuttgart* 1950, 131.
- Heinz, H. J.: Moderne Nagetiergifte. *Schädlingsbek.*, **42**, 192 (1950)..

- Henschel, J.: Erste Mitteilung über die Giftwirkung des Scillirosids, des Giftes der roten Meerzwiebel an Ratten. *Schädlingsbek.*, 42, 94 (1950).
- Knafl-Lenz, E.: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden v. E. Abderhalden, Abt. IV Teil 7 B, 1566. Verlag Urban u. Schwarzenberg, Berlin 1935.
- Koch, R.: Zur Genese des durch Thioharnstoff und seine Derivate ausgelösten Lungenödems (Pneumonose). *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, 227, 239 (1955).
- Kruif, de, P.: Rattenplage ohne Ende? Das Beste aus Reader's Digest, Mai 1951, Seite 97.
- Lienert, E.: Sammelreferat: Rodenticide. *DTW*, 61, 451 (1954).
- Lillie, R. D.: Studies on the pharmacologic action and pathology of Alpha-Naphthylthiourea. II. *Patholog. Publ. Health. Rep.*, 60, 1108 (1945).
- Masoni, A., und Pellegrini, R.: Osservazioni sul quadro tossico da Scilla rossa nell' uomo e nei ratti. I. Parte introduttiva, II. Rilievi anatomico patologici. *Arch. di Pat. e Clin. Med.*, 28, 138 (1950) u. 28, 338 (1950).
- Matis, P., und Knorr, W.: Zur intravenösen Applikation von Dicumarin. *Arzneimittelforschung*, 5, 244 (1955).
- McClosky, W. T., und Smith, M. S.: Stud. on the pharmac. action and the pathology of Alpha-Naphthylthiourea. I. *Pharmacology Publ. Health. Rep.* 60, 1101 (1945).
- Mehl, S.: Amtlicher Pflanzenschutzdienst, Merkblatt Nr. 62 (1950) — Bayr. Landesanstalt f. Pflanzenbau und Pflanzenschutz.
- Meyer, E.: Erfahrungen über die Bekämpfung schädlicher Nagetiere mit Tomorin. *Schädlingsbek.*, 44, 161 (1952).
- Miller, L. C., und Tainter, M. L.: Estimation of the LD₅₀ and its error by means of the Log Brobit Graph paper. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 57, 261 (1944).
- Montigel, C., und Pulver, R.: Tierexperimentelle Untersuchungen über neues hochaktives 4-Oxycumarin-Derivat mit kurzer Wirkung: Sintrom (G 23350). *Schweiz. Med. Wschr.*, 85, 586 (1955).
- Münchberg, P.: Zur Chemie, Technologie und Toxikologie der Nagergifte in Vergangenheit und Gegenwart. *Schädlingsbek.*, 43, 123 (1951).
- Neuhaus, W.: Versuche mit α -Naphthylthioharnstoff als Rattengift unter Verwendung von Rattengift „Aubing“ etc. *Zeitschr. f. hyg. Zool.*, 38, 97 (1950).
- Prigge, R., und Schäfer, W.: Methoden der Wertbemessung biologisch wirksamer Substanzen. *Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, 191, 281 (1939).
- Richter, C. P.: The development and use of Alpha-Naphthylthiourea (Antu) as a rat poison. *J. Amer. Med. Ass.*, 129, 927 (1945).
- und Clisby, K. H.: Toxic effects of the bitter-tasting Phenylthiocarbamide. *Arch. of Pathol.*, 33, 46 (1942).
- Rothlin, E., und Schlach, W. R.: Zur Pharmacologie und Toxikologie des Scillirosids und des Scillirosidins. *Helv. Physiol. Acta*, 10, 427 (1952).
- Sartori, C.: Nil nocere! Zwischenfälle während der Antikoagulantientherapie. Ihre Ursache, Verhinderung und Beseitigung. *MMW*, 1644 (1955).
- Spector, W. S.: Handbook of Toxicology, Vol. I. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1956.
- Steiniger, F.: Thioharnstoffe in der Rattenbekämpfung. *Der Schädlingsbek.*, 1, 2 (1949).
- Rattenbiologie und Rattenbekämpfung einschließlich der Toxikologie gebräuchlicher Rattengifte. Enke Verlag, Stuttgart 1952.
- Über die Giftigkeit des Actosin-Wirkstoffes für Haustiere. *Nachrichtenblatt d. Deutsch. Pflanzensch.*, 4, Nr. 10 (1952).
- Die Scillirosid- und Meerzwiebelfrage. Zur Kritik von W. Borgmann in dieser Zeitschrift, 1952, S. 194—195. *Zeitschr. f. hyg. Zool. u. Schädlingsbek.*, 40, 296 (1952).

- Rattenbekämpfung ohne Gefahr für Haustiere und Menschen? Der prakt. Desinfektor, 44, 8 (1952).
- Über die Gefährdung von Schweinen durch Rattengifte vom Cumarintyp. DTW, 60, 246 (1953).
- Ref. Ztschr. f. hyg. Zool., 40, 178 (1952).
- Stoll, A., und Renz, J.: Über Scillirosid, das Rattengift der roten Meerzwiebel. Verh. d. Schweiz. Naturf. Gesellsch., 126 (1941).
- Über Scillirosid, ein gegen Nager spezifisch wirksames Gift der roten Meerzwiebel. Helv. Chim. Acta, 25, 43 (1942).
- Ther, L.: Bestimmung der Blutungszeit. Pharmakologische Methoden. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1949.
- Wanntorp, H.: α -Naphthylthiourea (ANTU) as a Cause of Poisoning in Dogs and its chemical Identifikation in Material of Animal Origin. Acta Pharmacol. et Toxicol., 9, 313 (1953).

Anschrift des Verfassers: Tierarzt Werner Wilk, Brackwede, Pharmakologische Abteilung der Asta-Werke A.G.

Lebenslauf

Am 12. Juli 1927 wurde ich als Sohn des Molkereidirektors Albert Wilk und seiner Ehefrau Mathilde, geborene Krämer, zu Ochtrup, Kreis Steinfurt, geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Ochtrup und Bocholt war ich acht Jahre auf der Oberschule für Jungen zu Bocholt und erhielt dort auf Grund meiner Einberufung zum Arbeitsdienst den Reifevermerk.

Am 8. Dezember 1944 wurde ich zur Wehrmacht einberufen und geriet 1945 in russische Gefangenschaft. Ende November des gleichen Jahres wurde ich wegen Krankheit entlassen. In der Zeit von März 1946 bis April 1947 nahm ich an einem Sonderlehrgang für Kriegsteilnehmer an dem Evangelisch-stiftischen Gymnasium zu Gütersloh teil und erhielt dort das Zeugnis der Reife.

Nach zweijähriger Tätigkeit als Tierpfleger in einer Versuchstierzüchterei und als Praktikant in einem pharmakologischen Laboratorium begann ich im Wintersemester 1949/50 mit dem Studium der Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Hochschule zu Gießen, wo ich die Tierärztliche Vorprüfung und im September 1954 die Tierärztliche Prüfung bestand.

Bei Herrn Dr. med. vet. Rausch in Lunden (Holstein) leistete ich meine Praktikantenzeit ab und erhielt am 16. April 1955 die Approbation als Tierarzt.

Seit April 1955 bin ich als Assistent in der Pharmakologischen Abteilung der ASTA-Werke, A.G., Chemische Fabrik, Brackwede (Westf.).

Nachwort

Für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertationsarbeit bin ich Herrn Prof. Dr. Hildebrandt zu besonderem Dank verpflichtet.

Die Anregung zu vorliegender Arbeit ging von Herrn Prof. Dr. Brock, dem Leiter der pharmakologischen Abteilung der ASTA-Werke, A.G., Chem. Fabrik, Brackwede (Westf.) aus, der in großzügiger Weise die Einrichtungen seiner Abteilung für die Untersuchungen zur Verfügung stellte. Es ist mir eine angenehme Pflicht, den Herren der Geschäftsleitung der ASTA-Werke sowie Herrn Prof. Dr. Brock für die stete Hilfsbereitschaft und die zahlreichen Anregungen zu danken.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Terbrüggen, Städt. Krankenanstalt Bielefeld, für die liebenswürdige Hilfe bei der Beurteilung der histologischen Präparate.

